ノート

(平成7年10月30日受理)

人工透析用中空糸膜によるリン酸除去過程の 計算機シミュレーション

帝人株式会社 構造解析センター 堀内 健
帝人株式会社 高分子材料研究所 川口武行
東京工業大学工学部 村田達司・谷岡明彦

Computational Simulation for the Process of Phosphate Elimination by Hemodialysis Using Hollow Fibers

Ken Horiuchi^{*1}, Takeyuki Kawaguchi^{*2}, Tatsuji Murata^{*3}, and Akihiko Tanioka^{*3}

^{*1} Teijin Ltd., Material Analysis Research Center, 4-3-2, Asahi-ga-oka, Hino-shi, Tokyo, 191 Japan

^{*2} Teijin Ltd., Polymers & Material Research Laboratories, 2-1, Hinode-cho, Iwakuni-shi, Yamaguchi, 740 Japan

^{*3} Faculty of Engineering, Tokyo Institute of Technology, 2-12-1, Ookayama, Meguro-ku, Tokyo, 152 Japan

Abstract : It has been suggested that positively charged membranes are very effective to eliminate phosphate from blood in dialysis for patients. However, this type of hollow fiber membranes have been pointed out to bring about several problems, such as thrombus formation or hemolysis. In this paper, the ion transport across a membrane was computationally examined in the system of multicomponent dialyzer. In this calculation, partition and diffusion coefficients of phosphate ion were used as parameters. The efficiency of phosphate elimination could be increased even for membranes with negative charges.

(Received October 30, 1995)

1. 緒言

セルロースアセテートやポリスルホン等からなる中空糸分離膜は、慢性腎不全患者に対する人工透析療法における尿素やクレアチニンなどの除去に関して優れた役割を果たしている。一方長期透析患者の増加にともない、アミロイドタンパク質の除去、リン酸の除去、抗血栓性等、更なる膜性能の向上が求められている[1]。しかしながらこれらの要求を満たすためには膨大な実験と長大な時間が必要である。コンピュータによるシミュレーションは膜設計のために大変有効な方法であり、従来にないファインハイパフォーマンスマンブレンの設計を期待させる。リン酸は生体にとり必須成分であるが、同時に尿毒症毒素の一つでもある。リン酸の貯留による有毒作用の症状を緩和・予防するため従来から「リン制限食」「リン吸着剤の服用」「利尿剤使用による尿中へのリン排泄の増加」「透析によるリン除去」の4つの方法が行われてきた。しかし様々な副作用を生じることから、現状では透析においてリンの除去量を増加させる方法がも

っとも有望と考えられている[2]。従来のリン除去に関するコンピュータシミュレーションは実験室用の小規模な装置を対象に荷電した平膜について行われてきた。その結果膜が正に荷電した場合に迅速なリンの除去が行われることが示されてきた[3,4]。本研究ではこのような計算を中空糸膜を使用した実際の人工透析膜系に拡張し、計算機シミュレーションが実用に耐えるかどうか、また膜の荷電状態以外の条件を変化させることにより、リン除去が可能かどうかを論じる。

2. 理論[5,6]

2.1 Donnan 平衡[7]

膜界面の両側に Donnan 平衡が成立しているとする、界面の両側 {L (血液または透析液側), M (膜側)} に含まれるイオン i の間には以下の関係式が成り立つ。

$$\frac{C_{Mi}}{C_{Li}} = \frac{k_{Mi} \gamma_{Li}}{\gamma_{Mi}} K^{Z_i} \quad K \equiv \exp\left(-\frac{F}{RT} \Delta \phi\right) \quad (1)$$

ここで K は Donnan 平衡定数、 k は分配係数、 $\Delta \phi$ は電位差、 C はイオン濃度、 γ は活量係数、 Z はイオンの価

数 (C , γ , Z には必要に応じ, 各々 L , M 及び i の添字を付与), F はファラデー定数, R は気体定数, T は絶対温度である。

式 1 に対して荷電膜における電気的中性条件を考慮すると, 溶接側のイオン濃度 C_{Li} と膜側のイオン濃度 C_{Mi} の関係式を求めることができる。

2.2 流束の計算

膜中の濃度勾配を一定と仮定すると, 膜の表面のイオン i の濃度 C_{1i} と裏面の濃度 C_{2i} の間に流れるイオン i の流束 J_i は Nernst-Planck の式[8]に基づき次式となる。

$$J_i = -\frac{F \Delta \phi}{d} \frac{Z_i \omega_i (C_{1i} - C_{2i})}{\ln(C_{1i}/C_{2i})} - \frac{RT}{d} \omega_i (C_{1i} - C_{2i}) \quad (2)$$

ここで d は膜厚, ω_i は i イオンのモル移動度である。

イオンのモル移動度は式 3 - 5 で与えられる。

$$u_i = Z_i F \omega_i^0 \quad (3)$$

$$\omega_i = \frac{\omega_i^0}{\theta^2} \quad (4)$$

$$\theta = \frac{2-H}{H} \quad (5)$$

ここで u_i は i イオンの水溶液中の電気化学移動度, ω_i^0 は i イオンの水溶液中のモル移動度, θ は曲路率, H は膜の水和度である。またモル移動度 ω_i は膜中のイオンの拡散係数 D_i と次の関係がある。

$$D_i = \omega_i RT \quad (6)$$

式 5 は Mackie and Mears によって導かれた関係式である[9]。本式は均質なゲル膜中の拡散に適用されるべきであるが, このような不均質な系に対しても水分量と拡散係数を表す関係式として, 必ずしも厳密ではないが適用することとした[10]。本計算手法を多成分イオン-シルクフィブロイン膜系に適用したところ実験値を非常に良くシミュレートすることができた[11]。そこで膜の両側でイオン濃度差があるため人工透析に対しても, この手法を適用できるものと考えた。

2.3 人工透析モデル

式 1 及び 2 を使い, 人工透析膜における膜の両側の各種イオン濃度の時間変化を計算することで, 人工透析のシミュレーションを行った。シミュレーションでは実際に使用されている中空糸タイプの透析器を想定しており, 膜厚, 膜面積等のパラメータを表 1 に示す。また透析溶液及び血液中の各種イオン濃度は Higa らの論文に従った。ただしシミュレーションで使用した透析時間は実際の透析時間ではなく, ある一定体積量の血液が透析器中の長さ 30 cm のモジュール内を通過するのに要する時間であり, 数秒のオーダーである。

計算で使用した透析モジュールは直径 0.2 mm の中空糸が 1 万本からなり, 全表面積が 18849.56 cm² あるとした。これらは実際のアセテート透析に準じた値である。

Table 1 The Parameters Used in the Calculation in the System of Multicomponent Dialyzer.

Temperature (T)	310K
Thickness of membrane (d)	15 μ m
Area of membrane (s)	18849.56cm ²
Volume of blood side (V ₁)	95.0cm ³
Breakdown : inside diameter of a fiber	0.2mm
length of a fiber	30cm
number of fibers	10000
Volume of dialysis liquid side (V ₂)	288.6cm ³
Charge density of membrane (Cx)	-0.05~-0.05eq/L
Degree of hydration of membrane (H)	0.7~0.8
Distribution coefficient of ions on membrane (K)	1.0, 2.0

さらに膜電荷密度 (C_x) は膜中の水単位体積あたりの固定荷電基量 (当量) であり, 水和度 (H) は膜中の水の体積分率である。透析成分は膜中の水を媒体として移動するから式 3 - 5 に示すように, H が大きいほど各イオンの移動度が大きくなる。分配係数 (k) はその透析成分の膜に対する親和性を表す。分配係数が大きいと透析成分の膜に対する親和性が高い。

3. 結果と考察

計算結果は時間に対する血液側の各々のイオン濃度の変化として表した。人工透析膜においてリン酸イオンの除去性能を向上させるためには, 「膜に正電荷を付与させる」事が効果的である[3]と指摘されてきた。しかし正に荷電した膜の場合には, タンパク質の吸着や透析時における血中の酢酸イオン濃度の増加などいくつかの問題を解決しなければならない[4]。このため上記の膜固定荷電密度以外のパラメータを変化させることによりリン酸除去の可能性を論じることは有効であると考ええる。

図 1 に分配係数 k を変化させた場合における血中内のリン酸・酢酸イオン濃度の時間変化を示す。実線は全てのイオンの膜に対する分配係数が 1, 点線は 2 の場合であり, 破線はリン酸イオンに対する分配係数を 2 とおき他のイオンの分配係数は全て 1 とおいた場合である。実際の透析膜に対応した水和水度 (約 0.8) では, イオンに対する分配係数を増大させた膜は, 正電荷を付与した膜よりも優れたリン酸イオン除去性能を持つ可能性が示唆された。また, リン酸イオンの分配係数のみを大きくすることで, 血中濃度が高くなると有害な生理作用を持つ酢酸イオンの血液中への流入量を大きく変化させることなくリン酸イオンの流出量を向上させることが可能であることを示している。しかしながら従来から使用されているセルローストリアセテート, 再生セルロース, ポ

Fig. 1 Time dependence of phosphate and acetate ion concentrations in blood, in case of changing distribution coefficient in regard to ions on membrane. For CH_3COO^- the dashed line (.....) and the solid line (—) are overlapped. For HPO_4^{2-} the dashed line (.....) and the dotted line (.....) are overlapped.

Fig. 2 Time dependence of phosphate ion concentration in blood, in case of changing charge density of membrane.

Fig. 3 Time dependence of phosphate ion concentration in blood, in case of changing degree of hydration of membrane.

リスルホン等の透析膜を改質することなくリン酸の分配係数を向上させることは不可能である。そこで他の化合物と組み合わせることによる透析膜の改良を考慮しなければならない。例えばスチレンービニルピリジン共重合体膜[12]では膜とアニオンの間の親和性の差によってアニオンの選択透過が起こることが示されている。また特定のイオンを選択的に取り込む包接化合物等を導入する事も考えられる[13]。例えばリンに親和性の高い膜を得るためには対応した孔径を有するプロトン化環状ポリアミンや、コロナド型カチオンイオノフォアのようにアニオンを制御することが可能な包接化合物を膜中に組み込むこと等が必要と考えられる。しかしこれらを膜中にそのまま使用することは、前述した溶血などの問題が生じるために膜全体としては中性・弱酸性を保つ等の工夫が必要であろう。図2には蛋白質等の高分子電解質を吸着させ、膜の荷電密度を変化させた場合の血液中リン酸イオン濃度変化を示す。人工透析膜に使用されているセルローストリアセテート膜の荷電密度は約 $-5.0 \times 10^{-4} \text{ eq/L}$ であり、透析時に膜表面にアルブミンタンパクが吸着した状態でも約 $-5.0 \times 10^{-3} \text{ eq/L}$ である。また界面活性剤やリゾチームを用いてセルローストリアセテート膜に正電荷を付与した場合の荷電密度は $5 \times 10^{-5} \text{ eq/L}$ から $1 \times 10^{-3} \text{ eq/L}$ 程度の値である。図2から明らかなごとく、水和度が0.8の時はリン酸の除去性に関して現在得られている範囲の荷電密度変化では余り影響を及ぼさない。しかしながら村田らが平膜でリン酸イオンの透過係数を測定した結果によると、リゾチームの吸着によりリン酸イオンの透過性が増加することが明らかとなった[14]。このことは荷電基のみならず分配係数の影響があることを示唆している。

図3に膜の水和度(H)を0.7から0.8まで変化させた場合の血中のリン酸イオンの濃度変化を示した。市販の再生セルロース膜、ポリスルホン膜、セルローストリアセテート膜の水和度はほぼこれらの範囲内にある。水和度の高い膜ほどリン酸イオンの流出量は大きかった。このことはイオン拡散性の向上に対応している。たとえばトリアセテート膜において多孔度の大きい方が臨床的にもリン酸イオンの除去性に優れていることが経験的に判明している。従って透析時間の短縮を目的とした含水量の高い膜がリン酸イオンの除去にも優れていることが示される。水和度を増加させることは膜の多孔度を増加させることにほかならない。力学的強度があり、透過流速が大きくかつ選択性に優れている膜であるためには空孔径が一定でかつ空孔数をできるだけ増加させる必要がある。

本研究ではリン酸イオンを例にとった透析膜の計算機

シミュレーションによる評価と、今後のリン酸イオン除去を目的とした新しい中空糸透析膜の提案を行った。その結果、従来の理論に基づく数値計算によって人工透析膜の評価と材料設計が計画的に行えることが示唆された。

文献

1. 鈴木正司, 膜, **17**, 2 (1992).
 2. 秋澤忠夫, 越川昭三, 膜, **17**, 12 (1992).
 3. M. Higa, A. Kira, A. Tanioka, and K. Miyasaka, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **32**, 917 (1993).
 4. A. P. Dalmasso and Lelchuk Rosalia, *Experientia.*, **29**, 288 (1973).
 5. M. Higa, A. Tanioka, and K. Miyasaka, *J. Membr. Sci.*, **37**, 251 (1988).
 6. 花井哲也, 「膜とイオン」化学同人 (1978).
 7. F. G. Donnan, *Z. Electrochem.*, **68**, 369 (1911).
 8. M. Planck, *Ann. Phys. Chem.*, **39**, 161 (1890); M. Planck, *Ann. Phys. Chem.*, **40**, 561 (1890).
 9. J. S. Mackie and P. Meares, *Proc. Royal Soc. London, Ser. A*, **232**, 498 (1955).
 10. A. Tanioka, M. Natsuizaka, K. Saito, and K. Miyasaka, "New Developments in Ion Exchange", p.487, Kodansha, Tokyo (1991).
 11. N. Minoura, S. Motamedian, A. Tanioka, and K. Horiuchi, *Polymer Preprints, Jpn.*, **42**, 2616 (1993).
 12. 今城靖雄, 横井英人, 吉川正和, 讀井浩平, 緒方直也, 日化誌, **1983**, 875.
 13. 戸田美三夫, 「包接化合物の基礎と応用」, NTS (1989).
 14. T. Murata, M. Higa, and A. Tanioka, *Polymer Preprints, Jpn.*, **44**, 778 (1995).
-